

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1919-1920. — N° 319

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
ARSÉNOBENZOLIDES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 13 Juillet 1920

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Abel BRETON

Né, le 4 septembre 1891, à Nevers (Nièvre).



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

—
Juillet 1920

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
ARSÉNOBENZOLIDES

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ DOYEN.
J. LEPINE. ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZENEUVE, PIERRET,
BEAUVISAGE, LACASSAGNE, MORAT, TESTUT. POLLOSSON (M.)

PROFESSEURS

Cliniques médicales	}	MM. TEISSIER
Cliniques chirurgicales		ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements	}	BARD
Clinique ophtalmologique		TIXIER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		BÉRARD
Clinique des maladies nerveuses et mentales		FABRE
Clinique des maladies des enfants		ROLLET
Clinique des maladies des femmes		NICOLAS
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.		LEPINE (J.)
Chimie biologique		WEILL
Chimie organique et Toxicologie		POLLOSSON (A.)
Matière médicale et Botanique		CLUZET
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		HUGOUNENQ
Anatomie		MOREL
Anatomie générale et Histologie		MOREAU
Physiologie		GUIART
Pathologie interne		LATARJET
Pathologie et Thérapeutiques générales		POLICARD
Anatomie pathologique		DOYON
Médecine opératoire		COLLET
Médecine expérimentale et comparée		MOURICQUAND
Médecine légale		PAVIOT
Hygiène		X...
Thérapeutique		ARLOING (F.)
Pharmacologie		ETIENNE MARTIN
		COURMONT (P.)
		PIC
		FLORENCE

PROFESSEURS ADJOINTS

Maladies des oreilles, du nez et du larynx	MM. LANNOIS
Pathologie externe.	VALLAS
Maladies des voies urinaires	ROCHET
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale.	MM. BARRAL,	agrégé
Chirurgie infantile.	NOVÉ-JOSSERAND,	—
Accouchements	COMMANDEUR,	—
Embryologie	X...	—
Anatomie topographique	PATEL,	—
Botanique	BRETIN,	—
Chirurgie expérimentale	VILLARD,	—
Clinique infantile	X...	—
Déontologie et médecine professionnelle	X...	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL	LERICHE	SAVY	BONNAMOUR, chargé
COMMANDEUR	THEVENOT (Léon)	FROMENT	des fonctions.
NEVEU-LEMAIRE	TAVERNIER	THEVENOT (Lucien)	SARVONAT id.
LAROYENNE	CADE	PIÉRY	FAVRE id.
VORON	GUILLEMARD	COTTE	GRAVIER id.
NOGIER	GARIN	DUROUX	ROUBIER id.
BRETIN			

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. NICOLAS, *Président*; PIC, *Assesseur*;
MM. FAVRE, et BONNAMOUR, *Agrégés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1919-1920. — N° 319

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
ARSÉNOBENZOLIDES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 13 Juillet 1920

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Abel BRETON

Né, le 4 septembre 1891, à Nevers (Nièvre).



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

—
Juillet 1920



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON PÈRE ET À MA MÈRE

Modeste témoignage de ma reconnaissance infinie.

A MES PARENTS ET A MES AMIS

A mon Président de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. NICOLAS

Professeur de Clinique des maladies cutanées et vénériennes,
Médecin de l'Antiquaille.

Très respectueux hommage. Nous lui adressons
ici notre profonde gratitude pour la bienveillance
avec laquelle il nous a toujours accueilli.

A mes Juges

MM. PIC, FAVRE ET BONNAMOUR

AVANT-PROPOS

Sur le point de quitter, après douze années d'études, notre ville universitaire, nous tenons à adresser un souvenir ému à tous les amis que nous avons pu nous y faire.

Et en particulier à nos bons camarades d'internat de l'Antiquaille, parmi lesquels nous avons passé trois inoubliables années

C'est dans ce même hôpital que nous avons pu apprécier l'inlassable bonté de notre Maître M. le D^r G. IMBERT : durant deux ans et demi, nous avons eu l'honneur et la chance d'être son interne dans son service de Chirurgie générale. Et nous sommes heureux de lui exprimer ici notre profonde reconnaissance.

A M. le D^r MASSIA, chef de clinique dermatologique et syphiligraphique à la Faculté, nous adressons nos plus vifs remerciements. Auteur, avec M. le D^r GATÉ, d'un article sur les arsénobenzolides, il a eu la grande obligeance de nous fournir pour notre thèse, les éléments de ce travail avec de nombreux documents.

Toute notre gratitude ira à notre ami intime, le D^r André CHAVÉRIAT, ancien interne de l'Antiquaille.

Il ne nous a ménagé ni ses conseils éclairés, ni son complet dévouement, et nous a procuré pour notre travail plusieurs intéressantes observations.

Nous devons remercier aussi notre ami R. VIOLAND qui, grâce à sa parfaite connaissance de la langue allemande, nous a été d'une grande utilité pour la traduction d'ouvrages allemands que nous avons dû consulter.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

ARSÉNOBENZOLIDES

INTRODUCTION

L'incontestable et remarquable efficacité du salvarsan et des composés arsenicaux plus ou moins analogues — néosalvarsan, arsénobenzol et novarsénobenzol, arsphénamine, galyl, luargol, etc. — n'est plus discutée aujourd'hui. Aussi cette médication occupe-t-elle, à juste titre, la toute première place dans la thérapeutique de la syphilis et des spirilloses.

Son mode d'emploi bien établi, a réduit au minimum les risques du traitement ; mais ce n'est pas à dire qu'il soit dépourvu de tout danger, et malheureusement on a encore souvent à signaler des accidents consécutifs.

Parmi ceux-ci, les accidents d'intoxication générale et les accidents nerveux ont surtout retenu l'attention des auteurs, sans doute parce qu'ils sont les plus fréquents et aussi les plus graves : ce sont les mieux connus.

A côté, il existe une classe d'accidents moins souvent étudiés, et dont la connaissance est incomplète ; c'est celle des accidents cutanés que nous désignerons avec MM. Nicolas, Massia et Gaté, sous le nom général d'*arsénobenzolides*.

La littérature médicale ne manque cependant pas d'observations d'éruptions salvarsaniques : nous en rapportons un certain nombre résumées dans ce travail. Mais rarement les auteurs ont essayé d'en dégager la pathogénie, et nous n'avons pas trouvé de travail d'ensemble sur cette question.

Sans avoir la prétention de faire ici une étude complète, nous nous proposons de réunir les observations qui nous ont semblé les plus intéressantes, d'en décrire l'aspect clinique en les classant selon le type de dermatoses qu'elles affectent, et d'essayer d'en dégager quelques conclusions étiologiques, pathogéniques et pronostiques, et, si possible, quelques indications prophylactiques.

CHAPITRE PREMIER

CLASSIFICATION ET DESCRIPTION DES ARSÉNOBENZOLIDES

Consécutivement à l'emploi des arsénobenzols — et sous ce nom général nous entendons indistinctement le 606 et tous les dérivés arsenicaux plus ou moins analogues — on a pu voir se développer les lésions cutanées les plus diverses, allant des plus simples aux plus intenses et pouvant être, soit localisées, soit disséminées et plus ou moins généralisées, les unes constituant l'unique manifestation de l'intoxication salvasanique, les autres n'étant qu'un symptôme au milieu des autres signes d'une intoxication générale.

C'est sur cette dernière distinction que Brauer, dans une étude assez intéressante sur les dermatoses salvasaniques, base sa classification et décrit des dermatoses primitives et des dermatoses secondaires.

A ce plan nous avons préféré substituer une classification qui nous a semblé plus claire, et nous distinguerons deux grandes classes d'arsénobenzolides : les

arsénobenzolides localisées, et les arsénobenzolides généralisées, que nous diviserons à leur tour, selon leur aspect morphologique, en allant des lésions les plus simples aux accidents cutanés les plus graves.

Avant d'entrer dans l'étude des arsénobenzolides, nous devons en séparer nettement un phénomène assez fréquent, connu sous le nom de réaction de Jarisch-Herxheimer, ou plus simplement *réaction d'Herxheimer*. Celle-ci consiste dans l'apparition d'une éruption érythémateuse, quelquefois érythémato-papuleuse, quelquefois érythémato-urticarienne, survenant assez souvent le soir même ou le lendemain d'une injection d'arsénobenzol faite à la période prééruptive ou tout à fait au début de la période éruptive de la syphilis.

C'est l'éruption secondaire qui apparaît alors avec une soudaineté remarquable, d'un seul jet pourrait-on dire, et souvent avec une intensité notable, pour disparaître aussi rapidement dans les trois ou quatre jours qui suivent son apparition et ne pas se reproduire aux injections suivantes.

Le plus souvent elle est accompagnée d'une poussée fébrile et de malaises généraux.

Il ne s'agit pas là d'intoxication salvarsanique, mais bien d'un phénomène dû à la résorption brusque du produit de dissolution d'un grand nombre de spirochètes, et l'on a pu la voir se produire dans les mêmes conditions après des injections de sels mercuriels (cyanure de mercure intraveineux).

**I. — Arsénobenzolides localisées au point même
ou à la région où a été faite l'injection.**

Il nous faut rappeler tout d'abord l'*action locale de l'arsénobenzol dans les tissus*.

Celle-ci nous est bien connue et on l'observe fréquemment, soit lorsque par faute de technique opératoire au cours d'une injection intraveineuse, l'injection a été poussée en dehors de la veine, soit consécutivement à des injections intramusculaires lorsque cette voie a été employée.

Dans le premier cas, on sait que l'injection dans le tissu cellulaire sous-cutané provoque immédiatement, et même si la quantité de la solution est minime, une douleur violente, une pénible sensation de cuisson et de brûlure, une lourdeur plus ou moins marquée du bras. L'irritation directe des tissus se manifeste presque aussitôt objectivement, par une rougeur vive s'étendant tout autour du point de la piqure ; la peau est chaude et est le siège d'un œdème congestif qui persiste plusieurs jours ainsi que les phénomènes douloureux. Si la quantité ou la concentration de la solution injectée est plus grande, la tuméfaction est beaucoup plus marquée, et il ne tarde pas à se produire une véritable nécrose, une escarre de la peau, et tout autour une zone plus ou moins large, infiltrée, dure, quelquefois ligneuse, laissant ensuite une plaie atone dont la réparation est longue et dont la cicatrice rétractile peut laisser une certaine impotence du membre.

Lorsqu'on emploie la voie intramusculaire, l'arsénobenzol injecté laisse très souvent une tuméfaction intense et douloureuse pouvant aboutir, elle aussi, à une véritable escarre. Cette action irritante n'est guère moindre, quelles que soient les formules employées (solution étendue : Gastou — arsénobenzol en suspension huileuse : Levy Bing et Lafay — avec addition de gaïacol ou stovaïne : Balzer) et c'est là, croyons-nous, une raison suffisante pour que la voie intraveineuse doive rester la méthode de choix.

Mais ce n'est là qu'une action directe d'un produit irritant sur des tissus. Il existe, à côté, *de véritables réactions cutanées, localisées à la région injectée*, sans qu'il y ait eu contact direct du liquide et des tissus. Ce sont celles qu'on observe après une injection intraveineuse correctement faite.

Ces phénomènes cutanés, localisés à la région de la piqûre, sont rares, mais ils ont cependant été constatés. Le cas le plus banal est celui où l'on observe un *érythème simple*, consistant en une bouffissure de la peau avec rougeur et prurit, apparaissant au lieu de l'injection, presque immédiatement après la piqûre : il s'agit d'un phénomène passager, sans aucune suite, pouvant ou non se produire aux injections suivantes.

Dans d'autres cas plus rares, on a observé des *éruptions urticariennes beaucoup plus marquées*. Quelques instants après la piqûre, le malade ressent une lourdeur du bras s'installant brusquement sans qu'il y ait eu une douleur plus marquée au point même de la piqûre. La région du coude, le bras, et l'avant-bras deviennent en quelques minutes le siège d'un éry-

thème vif, avec infiltration œdémateuse, blanche au centre, véritable urticaire géante. Ces phénomènes ne disparaissent qu'au bout de plusieurs heures.

Deux cas très intéressants ont été observés par le Dr Massia. Il s'agissait de malades chez lesquels les choses s'étaient ainsi passées à plusieurs reprises et qui l'avaient prévenu de ce qui allait arriver. Le phénomène s'est reproduit avec des doses moyennes (0 gr. 45 ou 0 gr. 60 de novarsénobenzol dilué dans 10 centimètres cubes d'eau distillée et stérilisée). Chez ces deux malades le système veineux était mince et fragile, et l'on peut penser que la solution injectée, restée un certain temps dans le système veineux superficiel un peu atrophié, a pu produire par son action locale une vaso-dilatation considérable, véritable crise nutritive locale. Ces phénomènes sont restés cantonnés à la peau du bras injecté, et les malades n'ont eu aucune réaction générale.

Dans un autre cas, observé par le Dr Chavériat, un phénomène absolument analogue s'est produit. Un malade présentant des accidents syphilitiques secondaires est soumis au traitement arsénobenzolique. On lui fait une première injection (0 gr. 30 de novarsénobenzol Billon dilué dans 2 centimètres cubes d'eau bi-distillée stérilisée) dans des conditions absolument normales, et dans une veine céphalique très apparente. Deux minutes environ après l'injection, le malade se plaint d'une forte sensation de chaleur au pli du coude. On ne constate ni œdème de la région, ni hématome, mais une éruption urticarienne couvrant toute la région du pli du coude ; rien sur le reste du corps. Au bout

d'un quart d'heure, l'éruption pâlit et s'affaisse. Huit jours après, nouvelle injection dans les mêmes conditions, mais de 0 gr. 15 seulement, et à l'autre bras : aussitôt après, même sensation de cuisson, et nouvelle éruption urticarienne au point même de la piqure, s'étendant rapidement à toute la région. Puis véritable crise nitritoïde complète durant près d'une demi-heure. Ensuite l'érythème pâlit et diminue, et il ne persiste qu'un prurit intense. Le malade peut regagner à pied son domicile, et à son arrivée l'éruption avait disparu.

Le Dr Chavériat a aussi observé un cas de *mélano-dermie arsenicale localisée* au pli du coude à la suite d'une injection de novarsénobenzol. Nous résumerons l'observation :

M. C..., vingt-cinq ans. Accident primitif : mai 1918. A reçu en juin-juillet un traitement mixte par cinq injections de novarsénobenzol (0 gr. 30 à 0 gr. 75) et quinze injections de biiodure de mercure à 0 gr. 03, sans aucun incident local ou général. Nouvelle série de novarsénobenzol en octobre ; les deux premières injections (0 gr. 30 et 0 gr. 45) sont bien supportées. Après la troisième (0 gr. 60), le malade ressent un prurit léger à la région du pli du coude, et à une légère rougeur qui s'est manifestée dans les deux premiers jours, succède une plaque pigmentaire, de couleur grisâtre, jaune sale, de la dimension d'une paume de main, ayant comme centre le point de la piqure. L'hyperchromie augmente aux deux injections suivantes (0 gr. 45 seulement), mais sans que la plaque se soit étendue. Depuis, la tache a légèrement pâli, mais pour se foncer à nouveau lors d'une nouvelle série de novarsénobenzol en mars 1919. Ce phénomène se reproduit depuis, à chaque injection.

II. — Arsénobenzolides disséminées

sur le tégument et plus ou moins généralisées.

Ce sont de beaucoup les accidents cutanés salvarsaniques les plus fréquemment observés et qui constituent la complication la plus notable dans l'administration des arsénobenzols. Ces accidents peuvent porter :

Soit sur des sujets déjà atteints d'une dermatose et que l'on traite par l'arsénobenzol pour cette dermatose elle-même ou pour une syphilis concomitante ;

Soit chez des malades atteints de syphilis sans autre maladie cutanée.

1° Le cas le plus fréquent est celui de malades atteints de psoriasis, à qui l'on fait une cure arsenicale pour cette dermatose ou pour une syphilis. Il n'est pas rare de voir une injection d'arsénobenzol suivie d'une forte poussée de psoriasis, et même d'une érythrodermie consécutive. Nous résumerons quelques observations :

OBSERVATION I

Clinique de l'Antiquaille (M. le professeur Nicolas).

B..., psoriasis datant de l'âge de quatorze ans. En 1904, chancre simple probablement, traité à la clinique. Plusieurs Wassermann négatifs. En 1913, le malade a reçu du néosalvarsan pour son psoriasis, et a semblé en retirer une légère amélioration.

En janvier-février 1920, il reçoit sur sa demande quatre piqûres de néosalvarsan (0,30 — 0,45 — 0,60 — 0,60). La

dernière le 20 février 1920. Le 1^{er} mars, apparition de lésions ressemblant à du psoriasis au niveau du dos et des épaules, accompagnées d'un léger prurit.

Au bout de trois ou quatre jours, généralisation de ces lésions à tout le corps ; on pouvait penser à une éruption de psoriasis. Mais, le 12 mars, on constate une érythrodermie généralisée avec rougeur, et desquamation abondante en grands lambeaux au niveau des pieds et des mains.

Aux oreilles, au cou, il se produit un suintement se concrétant en croûtes un peu mélicériques.

Le prurit et la cuisson, violents au début, se sont calmés. Sur le cuir chevelu, lésions de psoriasis simple. Un peu de blépharo conjonctivite. Appétit diminué, peu de sommeil. Pas d'albumine dans les urines.

OBSERVATION II

(Observation due à l'obligeance du D^r Clara).

Lieut.-col. X..., porteur d'un psoriasis ancien, traité avec succès en 1915 et 1916 par l'arsénobenzol. En 1917, récurrence et nouveau traitement par le novarsénobenzol. Les injections sont rapidement suivies d'une érythrodermie généralisée, à forme grave, avec atteinte de l'état général, ayant duré de longs mois.

On voit dans ces observations que les arsénobenzolides survenues après un certain nombre d'injections ont presque toujours revêtu la forme d'érythrodermies exfoliantes. Elles se sont manifestées subitement, au cours du traitement, sans aucun signe prémonitoire qui aurait pu donner l'alarme. Il semble qu'il s'agisse d'une généralisation de l'affection préexistante, et que l'érythrodermie exfoliante soit une complication évo-

lutive d'un psoriasis grave. Ces faits de généralisation du psoriasis sous l'influence de l'arsenic ne sont pas très rares, surtout dans les formes aiguës. Dans ces cas, nous serions donc en présence plutôt d'une complication de dermatose préexistante que d'une arsénobenzolide vraie. Il en est de même dans les cas plus fréquents où des malades, présentant un eczéma dyshydrosique léger, voient leur éruption aggravée par le traitement arsénobenzolique.

2° Arsénobenzolides survenant chez des syphilitiques sans dermatose préexistante. Devant le grand nombre de lésions cutanées que l'on rencontre, il faut les diviser. Nous distinguerons des lésions sèches et des lésions humides.

Dans les lésions sèches, les plus fréquentes sont les exanthèmes urticariens, les éruptions rubéoliformes, scarlatiniformes, et aussi les éruptions érythémato-squameuses et les érythrodermies exfoliantes. Plus rarement observés sont : le prurit *sine materia*, les mélanodermies, les purpuras et hémorragies gingivales, les kératodermies.

Dans les lésions humides, l'herpès, le zona, les éruptions eczématiformes, les éruptions bulleuses, et les pemphigus foliacés, sont les plus souvent signalés. A signaler aussi quelques rares cas de stomatite ulcéreuse, et des lésions des muqueuses, conjonctivites, angines, trachéites et bronchites.

Lésions sèches.

Eruptions érythémateuses et papuleuses. — Ces éruptions sont de toutes les plus fréquentes. On peut en distinguer plusieurs variétés qui sont, par ordre de fréquence relative : les érythèmes scarlatiniformes, les érythèmes urticariens, les érythèmes morbilliformes, les érythèmes papuleux, les érythèmes maculeux, et les érythèmes polymorphes.

Erythèmes scarlatiniformes. — Ils se produisent généralement après la troisième ou quatrième injection, rarement après la première. Le premier symptôme est une légère rougeur au niveau des plis de flexion, quelquefois au cou et à la face ; cette rougeur s'accompagne d'un prurit modéré, quelquefois de phénomènes généraux, angine et albuminurie (Brauer). Quelques jours après se produit une desquamation furfuracée, puis l'éruption disparaît. Brauer en a observé neuf cas. Bulliard, Goubeau, Portner en ont publié des observations qui se rapportent toutes à la description précédente. Cependant, nous devons remarquer que les malades se sont différemment comportés aux injections suivantes quand le traitement a été continué ; chez les uns, les injections faites n'ont donné aucune nouvelle éruption, chez d'autres, au contraire, l'exanthème a récidivé et le plus souvent avec une intensité plus grande, et sans aucun signe prémonitoire.

Eruptions urticariennes. — Les poussées d'urti-

caire généralisée ont été fréquemment observées consécutivement à des injections de néosalvarsan. Elles consistent dans l'apparition de plaques composées d'éléments éruptifs bien circonscrits, plus ou moins arrondis, surélevés, de coloration allant du rose au rouge à la périphérie, et blanche au centre. Hudelo, Montlaud et Bodineau les ont constatées trois fois sur six éruptions néosalvarsaniques, Milian trois fois sur vingt et une. D'autres auteurs les signalent encore : Brauer, Thibierge, Bartet, Leredde. Ces éruptions se produisent deux ou trois jours après l'injection ; elles siègent surtout aux membres et au tronc, quelquefois sur la face. Elles s'accompagnent d'un prurit violent la plupart du temps. Pour Milian, elles sont toujours fébriles. La durée de l'éruption ne dépasse pas une semaine, et les récurrences aux injections suivantes, bien qu'elles aient été constatées quelquefois, sont relativement rares. Elles peuvent se manifester à la première injection, mais généralement c'est après la deuxième ou la troisième. Ravaut signale dans une observation l'apparition d'une urticaire avec élévation de température à 40 degrés, trois jours après la deuxième injection : aussi, croit-il y voir un phénomène d'anaphylaxie.

Il semble bien qu'il s'agisse d'un signe d'intolérance, car les éruptions ortiées se produisent plus fréquemment quand les injections sont rapprochées, tous les jours ou tous les deux jours. Ce fait n'est pas particulier aux éruptions urticariennes ; nous le retrouvons dans l'étude étiologique des arsénobenzolides en général.

Erythèmes morbilliformes. — Ils sont plus rares. Milian en a observé deux cas sur vingt et une éruptions, Thibierge et Brauer les ont signalés. Ce sont presque toujours des cas graves avec une éruption intense, une fièvre élevée, des vomissements, et des phénomènes généraux marqués. Les symptômes, l'évolution sont en tous points semblables à ceux de la rubéole, au point que Milian a pu dire que le diagnostic de rubéole était incontestable et que l'arsénobenzol n'était pas la cause directe de l'érythème mais n'avait fait que révéler la maladie.

On a signalé aussi des *érythèmes maculeux*, se manifestant par des taches rouges de la dimension d'une pièce de deux francs, évoluant sans prurit, apparaissant uniquement à la première injection (Milian : deux cas).

Des *érythèmes papuleux*, sous forme de papules œdémateuses très disséminées, de petites dimensions, généralement prurigineuses, accompagnées de fièvre légère.

Des *érythèmes polymorphes ou noueux* accompagnés des mêmes phénomènes généraux que les autres érythèmes polymorphes d'origine infectieuse, et pouvant prendre parfois des proportions très étendues.

Eruptions érythémato-squameuses. — Ces éruptions et les érythrodermies exfoliantes qui en sont parfois l'aboutissant, bien qu'elles soient plus rares que les précédentes, méritent de nous arrêter davantage. L'observation de Didry (clinique de M. le professeur Gaucher, 1916) que nous résumons, est très démonstrative.

X..., trente-quatre ans, subit pour un chancre double du gland un traitement novarsénobenzolique aux doses suivantes : 0,20, 0,30, 0,45, 0,60, 0,75, et sept injections suivantes à 0,75. A la huitième piqûre, débute une éruption érythémato-squameuse très rouge. Elle a commencé près du lieu des injections, aux avant-bras, s'est étendue ensuite aux pieds, s'est généralisée aux quatre membres et au tronc. Néanmoins et malgré l'extension des phénomènes érythrodermiques, les injections sont continuées jusqu'à la douzième, espacées d'une semaine. On note alors une dermatose généralisée avec une peau rouge, tendue, infiltration et gonflement des tissus sous-jacents, sensation de chaleur et de prurit ; les lésions sont surtout marquées au cou, aux aisselles, aux flancs, aux aines, aux cous-de-pied et aux poignets. La quantité injectée fut de 7 gr. 55 ; les signes d'érythrodermie commencèrent à 4 gr. 55 ; on ne trouve ni arsenic, ni albumine dans les urines.

De nombreuses autres observations d'érythrodermies exfoliantes ont été publiées. En 1914, MM. Nicolas et Moutot en ont décrit trois cas. Récemment les auteurs américains Latham, Goldenberg et Chargin en ont observé à la suite d'injections d'arsphénamine.

Le début se fait, en général, à la fin d'une série de plusieurs injections ou quelques jours après, par une rougeur et une sécheresse de la peau siégeant à la face, au cou, aux poignets, aux plis inguinaux ; le plus souvent l'éruption se généralise, même au cuir chevelu. On observe une rougeur vive, une desquamation fine et adhérente qui reste sèche, sans vésicules, et malgré quelques suintements au niveau des oreilles et du cou par suite de fissures, il ne s'agit pas de dermatose humide. Le prurit est modéré ou absent, l'albu-

minurie rare. L'aspect rappelle dans certains cas (Nicolas et Moutot) le pityriasis rubra pilaire (sans cônes cornés) à forme érythrodermique. L'évolution est de quelques semaines à plusieurs mois, et se termine généralement par la guérison.

Le *prurit* sans lésion cutanée a été rarement observé. Toutefois, Vogel signale un cas de prurit très violent de la paume des mains et de la plante des pieds sans altérations appréciables des téguments à la suite d'une deuxième injection de néosalvarsan.

Les *mélanodermies* sont également peu fréquentes après l'absorption des arsénobenzols, malgré la dose d'arsenic relativement élevée que contient le médicament. Même dans l'administration à doses massives, MM. Sicard et Roger les ont vues très rarement. Cependant, on a noté quelques cas de mélanodermie postsalvarsanique, surtout consécutivement à des érythrodermies (observations de Grön, de Goldenberg et Chargin). Goubeau a vu se développer, après un traitement intense par le salvarsan, puis par l'hectine, une dyschromie vitiligoïde à taches achromatiques non laiteuses et dépigmentées comme dans le vitiligo vrai, localisée sur les parties découvertes.

Il ne semble pas que les arsénobenzols aient une action nette sur des vitiligos préexistant chez des syphilitiques. Notons également que les syphilides pigmentaires sont plutôt moins fréquentes après un traitement novarsénobenzolique qu'après un traitement mercuriel.

Les cas de *purpura* postsalvarsanique sont rares. On voit parfois quelques taches purpuriques aux mem-

bres inférieurs, disparaissant rapidement. Miliari l'a observé une fois chez un tabétique cachectique, sous forme de taches violacées aux coudes et aux points de frottement, dans les quinze jours qui suivaient les injections mal supportées.

Leredde a observé des cas de purpura très marqué aux membres supérieurs et inférieurs avec état général grave et des hémorragies gingivales ; dans un cas, la mort survint au bout de trois jours, probablement par hémorragie cérébrale.

Enfin, pour en terminer avec les formes sèches, nous nous bornerons à signaler les cas très rares de *keratodermies*. Un cas a été publié à la suite d'injections d'hectine, et Sicard l'a signalé à la suite de doses très longtemps prolongées.

Lésions humides.

La constatation d'*herpès*, soit buccal, soit génital, consécutivement à des injections de salvarsan, est des plus fréquentes. Cet herpès survient dans les jours qui suivent l'injection et peut être dû à la réaction fébrile qu'on peut observer après les injections. Mais il est des cas où une éruption herpétique apparaît sans que le sujet injecté ait eu des phénomènes généraux. Cet herpès récidive souvent aux injections suivantes, et même, par la suite, certains malades restent sujets aux poussées d'herpès buccal ou génital. Les lésions peuvent être plus marquées et l'on peut voir, immédiatement après l'injection, se développer un véritable

hydroa buccal, souvent très douloureux, pouvant atteindre des dimensions considérables.

Des observations de *zona arsénobenzolique* ont été rapportées par Hudelo, Leredde, Sainz de Aja, Brauer ; la localisation est variable, tantôt au point de l'injection, tantôt à distance. Il survient deux ou trois jours après l'injection.

Des *éruptions eczématiformes* peuvent aussi se manifester ; elles sont relativement rares, débutant souvent par une dermite sèche sur laquelle apparaissent de fines vésicules et des puits eczématisés. Ces formes guérissent rapidement si la médication est suspendue ; mais elles peuvent évoluer vers des formes plus graves (dermites bulleuses, rarement observées, ou pemphigus foliacés).

Les observations de *Pemphigus foliacé* sont rares. Celui-ci peut être, soit primitif, soit secondaire à des lésions humides signalées. Trois cas ont été observés à la clinique de l'Antiquaille. Le premier a fait l'objet de la thèse de Greenberg : nous le résumerons avec les deux cas suivants, inédits.

OBSERVATION I

(In thèse de Greenberg)

M^{me} F. M .., trente-trois ans, a reçu un traitement novarsénobenzolique. Six injections de 0,30, 0,45, 0,60, 0,75, 0,75, 0,90 sont bien supportées. Mais, seize jours après la dernière, apparaissent de nombreux petits éléments papuleux, infiltrés dans le derme et non prurigineux, sur la face dorsale des mains et des pieds et dans les espaces inter-

digitaux. Pas de trouble de l'état général. Sept jours après, sensation de lassitude avec généralisation brusque de l'éruption à tout le corps; les papules se réunissent, formant une base infiltrée, rouge, sur laquelle s'élèvent des vésicules isolées par places, confluentes en d'autres points où elles forment des bulles et des phlyctènes dont les parois éclatent, amenant un suintement abondant. La face est envahie la dernière jusqu'à la bordure du cuir chevelu. Les membres et le visage sont œdématiés.

Elle entre à la clinique de l'Antiquaille dix jours après le début de l'affection. Eruption pemphigoïde intense et généralisée. Température 38 degrés. Ni sucre, ni albumine. L'éruption est suintante et exfoliante; quelques phlyctènes sur le visage; muqueuse buccale intacte. Au tronc, lésions intenses, surtout au-dessous de l'ombilic; partout des bulles, soit en formation, soit rompues: suintement abondant, légèrement purulent et fétide. En d'autres points, squames sèches, fines et feuilletées; derme rouge. Mêmes lésions sur le dos et la face antérieure du corps. Les régions fessière et périnéale sont atteintes. Aux membres, les endroits les plus atteints sont les avant-bras, les mains, les jambes et les pieds. A la plante des pieds et à la paume des mains, soulèvement épidermique total, vaste phlyctène unique remplie de liquide séropurulent très fétide; macération de la peau; ongles intacts.

Pas de lésions des muqueuses. Phénomènes subjectifs presque nuls. Bon état général. Au bout de six jours, grande amélioration, mais, une semaine après, survient une poussée de pyodermite qui passe rapidement.

La guérison est complète six semaines après le début de l'éruption.

OBSERVATION II

Femme, cinquante-cinq ans, traitée pour syphilis secondaire par cinq injections de novarsénobenzol à 0,15, 0,30

0,45, 0,60, 0,60, présente, douze jours environ après la dernière piqûre, une éruption généralisée, rouge, infiltrée, prurigineuse. En de nombreux points, surtout aux plis, cou, face, poignets, on constate de nombreuses vésicules, et, en certains points, des pustules. Généralisation rapide des lésions qui suintent abondamment. En même temps s'installe une desquamation lamelleuse considérable, présentant l'aspect du pemphigus foliacé typique. Au bout de quelques semaines, amélioration des symptômes; les lésions deviennent sèches, moins infiltrées. Mais survient une gangrène des orteils, l'état général devient mauvais, la malade meurt deux mois et demi après la dernière injection, sans avoir présenté d'albuminurie.

OBSERVATION III

Homme, cinquante-neuf ans. Leucoplasie du gland. Tabes. A bien supporté une première série de cinq injections de novarsénobenzol cinq mois auparavant. On fait une nouvelle série 0,15, 0,30, 0,45. Après la deuxième injection, réaction cutanée sèche, prurigineuse. Après la dernière injection apparaît une éruption érythrodermique avec des lésions vésiculeuses sur le cou, la face, les avant-bras, les poignets et les membres inférieurs; sur les jambes, véritables bulles donnant l'aspect du pemphigus foliacé. Desquamation et suintement marqués. Néphrite aiguë très grave. Néanmoins, guérison en trois mois.

A rapprocher de ces trois observations deux cas publiés par des auteurs américains, où l'éruption, caractérisée par des lésions généralisées, suintantes et desquamantes, semble se rapporter à des cas de pemphigus foliacé. Les deux malades ont guéri.

Rappelons que les lésions des muqueuses ont été

observées accompagnant ou non les lésions cutanées, attribuables, d'après Wechselmann, soit à de vrais exanthèmes, soit à d'autres modifications dues à l'action locale de la préparation excrétée et à la décomposition du produit.

A part les troubles gastro-intestinaux, qui sont les plus fréquents et certainement d'origine toxique (la présence de l'arsenic a été constatée dans les vomissements par Jeanselme, Bougard et Chevalier, et dans les matières fécales par Fraenkel, Heiden, Novasart, Stümpke, Siegfried). Brauer a observé des *bronchites*, des *trachéites*, des *stomatites*, des *angines* et même des *conjonctivites* dont il cite deux observations.

Telles sont les différents formes d'arsénobenzolides mentionnées dans la littérature. Il en existe peut-être d'autres, mais elles sont certainement exceptionnelles.

CHAPITRE II

ÉTIOLOGIE ET PATHOGÉNIE

Diverses conditions d'inégale importance sont à étudier dans l'étiologie des arsénobenzolides. Les unes tiennent au médicament lui-même et à son mode d'emploi, les autres au sujet qui est soumis au traitement salvarsanique.

Nous les passerons successivement en revue et verrons celles qui sont à retenir, et dans quelles mesures elles sont un facteur étiologique.

Avec tous les médicaments du groupe des arsénobenzènes, quels qu'ils soient, des arsénobenzolides ont été observées. Le médicament employé était indifféremment le salvarsan et le néosolvarsan, l'arsénobenzol et le novarsénobenzol, le galyl, l'arsphénamine, etc. ; et l'on ne saurait dire que les accidents cutanés aient été plus fréquemment observés avec l'un d'eux qu'avec les autres.

Dans une même espèce de médicament, existe-t-il des échantillons plus toxiques que d'autres ? Le fait a été relevé pour des accidents généraux, et certaines séries ont dû être retirées : Fraenkel a observé ainsi une véritable épidémie de réactions graves diverses

(43 cas). Il est possible que ces échantillons défectueux tombant sur des sujets à sensibilité cutanée particulière provoquent chez eux des arsénobenzolides.

La question du dissolvant sera traitée plus loin dans la pathogénie.

Les doses du médicament employé semblent jouer un rôle étiologique appréciable, de même que le rapprochement exagéré des injections : c'est ce que nous avons vu dans les expériences de Sicard et Roger où des accidents cutanés et généraux ne tardaient pas à se produire après l'emploi de doses massives ou d'injections quotidiennes. Schreiber a aussi observé des accidents cutanés après avoir injecté à des malades 6 grammes de néosalvarsan en sept jours.

La voie intraveineuse, presque toujours employée, a semblé, pour Lévy-Bing et Gerbay, favoriser la production des accidents salvarsaniques, à cause de sa trop grande rapidité d'administration, de la brutalité de l'absorption ; il se produit un véritable choc et une intolérance immédiate, qui ne se produirait pas en employant la voie intramusculaire, l'absorption se faisant plus lentement.

Et pourtant les injections intramusculaires ne sont pas exemptes d'accidents, et en comparant la proportion entre le nombre d'injections intraveineuses faites et celui des injections intramusculaires, on ne sera pas étonné du nombre supérieur d'accidents après les injections intraveineuses.

Voyons maintenant les conditions étiologiques se rapportant au malade lui-même.

Pour Milian le sexe jouerait un rôle incontestable.

— « Le sexe, dit-il, paraît avoir une influence notable sur la production des érythèmes, et les femmes y sont incontestablement plus sujettes que les hommes. Sur les 21 cas observés par nous en ville, 8 s'adressaient à des femmes, 13 à des hommes, mais la proportion d'hommes traités a été beaucoup plus grande que celle des femmes. En effet, sur 532 individus traités, il y a 326 hommes et 206 femmes, ce qui établit la proportion suivante d'érythèmes : 3,05 pour 100 chez les hommes et 7,54 pour 100 chez les femmes. C'est-à-dire que l'érythème est deux fois plus fréquent chez la femme que chez l'homme. »

Pour tirer ces conclusions, Milian se base sur des calculs faux. La proportion exacte établie suivant ses chiffres est de 3,98 pour 100 pour les hommes, et 3,88 pour 100 pour les femmes.

Nous n'admettons donc pas la valeur de ce facteur étiologique, que nous n'avons vu signalé par aucun autre auteur.

L'état de santé générale du malade ne semble jouer aucun rôle, pas plus que l'intensité des lésions syphilitiques qu'il peut présenter. Mais la présence d'une sensibilité cutanée particulière ou d'une dermatose ancienne ou en évolution n'est pas indifférente ; nous avons vu que l'arsénobenzol pouvait réveiller une affection ancienne ou aggraver une dermatose existant déjà. Les malades qui doivent être particulièrement surveillés à ce point de vue sont ceux qui sont atteints d'urticaire et de psoriasis. Brauer attire aussi l'attention sur une prédisposition spéciale des sujets ayant déjà fait des éruptions médicamenteuses.

Existe-t-il un rapport entre la production des accidents généraux et l'éclosion des arsénobenzolides? Il ne semble pas que les malades qui, dans la suite, ont eu des arsénobenzolides, aient présenté immédiatement après les injections des réactions plus violentes que les autres malades. Dans un certain nombre de cas, les malades ont eu des accidents cutanés isolés, sans crises nitritoïdes, sans troubles graves de l'état général; dans d'autres cas, au contraire, les accidents généraux ou nerveux les ont accompagnés.

Il est difficile de déterminer exactement la fréquence des arsénobenzolides par rapport au nombre des malades traités; seuls les cas qui présentent un intérêt particulier ont été publiés, et l'on a certainement passé sous silence une quantité de cas légers. La statistique de Hudelo, Montlaud et Bodineau porte sur 21 malades, dont 6 avec éruption. A la clinique de l'Antiquaille, le Dr Massia a vu 5 éruptions sur 40 malades. Le nombre serait considérable, s'il ne s'agissait, dans les deux cas, de recherches sur l'administration du médicament à doses rapprochées. La statistique de Milian porte sur 532 malades injectés dans sa clientèle privée: il a constaté 21 cas d'éruptions, soit 3,93 pour 100. Brauer trouve, dans une statistique portant sur 1.500 malades traités, 15 cas d'éruption, soit 1 pour 100 seulement.

Quoi qu'il en soit de l'exactitude de ces proportions, les arsénobenzolides sont relativement rares, surtout en ce qui concerne les cas graves.

L'accord n'est pas encore fait sur la pathogénie des arsénobenzolides, pas plus que sur celle des autres accidents arsénobenzoliques.

On a beaucoup accusé les méthodes de distillation de l'eau d'être responsables d'accidents, voire de crises nitritoïdes. On a invoqué l'action nocive des toxines de l'eau distillée, du plomb, emprunté à la paroi des vases en cristal, des particules colloïdes cédées par les appareils métalliques (Emery). Cette thèse, également soutenue par Marschalko, est combattue par Brauer, qui a observé 9 cas d'arsénobenzolides au cours de grandes séries d'injections pour lesquelles il avait soigneusement évité « la faute d'eau ». Les autres malades injectés avec la même solution n'ont présenté aucun accident. Enfin, en 1912 déjà, le Dr Lisin, chef de service de vénéréologie à l'Hôpital militaire de Bruxelles, faisait exclusivement ses solutions dans l'eau — très pure d'ailleurs — de la ville de Bruxelles, *ni bouillie, ni filtrée, ni distillée*, prise directement au robinet. Sur ses conseils, Bernard et Yernaux ont agi de même depuis lors. Leurs trois statistiques réunies atteignent un total de plus de 12.000 injections intra-veineuses par cette méthode, sans que les accidents aient été plus fréquents qu'avec l'eau distillée (quelques rares crises nitritoïdes, pas un seul cas de mort). Aussi, d'après ces faits, nous pouvons écarter cette théorie pathogénique.

Une autre théorie a été soutenue par Milian, qui voit dans les arsénobenzolides l'éclosion d'une maladie éruptive latente déclenchée par le médicament. Dans la plupart des cas, il ne s'agirait pas d'érythèmes toxiques, ceux-ci revêtant une forme discrète, mais bien d'érythèmes infectieux pour tout ce qui rentre dans les érythèmes rubéoliques, scarlatiniformes, polymorphes

ou urticariens. Ces éruptions seraient dues à une épidémie concomitante ou à un réveil de microbisme latent. A l'appui de sa thèse, cet auteur donne plusieurs observations, dans lesquelles on retrouve tous les symptômes d'une véritable maladie éruptive caractérisée. D'autre part, il voit une preuve péremptoire que l'arsenic n'est nullement la cause directe de l'érythème, dans ce fait que le traitement par le novarsénobenzol a pu être repris et continué à des doses normales, sans le moindre inconvénient, après que les phénomènes morbides, contemporains de l'éruption, eurent disparu. Il admet cependant que le novarsénobenzol peut avoir une certaine part dans la genèse des accidents observés; il y voit un de ces cas de tropisme (biotropisme, nécrotropisme) dont sont douées les substances chimiques vis-à-vis des substances vivantes, et que depuis longtemps Ehrlich avait signalés. Et il conclut : « Il est probable que le novarsénobenzol a un nécrotropisme puissant contre le tréponème et les spirilloses, mais un biotropisme marqué vis-à-vis d'autres micro-organismes, vis-à-vis de l'agent inconnu d'une maladie éruptive qui est à l'état latent dans l'organisme. »

Cette théorie peut en effet s'appliquer aux observations rapportées par Milian, mais ne saurait expliquer de nombreux autres cas. Dans beaucoup d'observations, on ne retrouve pas au complet les symptômes caractéristiques qui accompagnent l'éruption de telle ou telle maladie infectieuse. Des érythèmes scarlatini-formes arsénobenzoliques ont été observés fréquemment sans angine, sans température, sans albuminurie,

et sans la desquamation à grands lambeaux ; des érythèmes rubéoliques ont été observés par Brauer sans qu'il signale dans les symptômes les ganglions, auxquels Milian attache une importance capitale. Quant à la durée de l'évolution, elle est souvent loin d'atteindre celle de la maladie infectieuse que rappelle l'éruption. Dans bien des cas aussi, les phénomènes cutanés ont récidivé à la suite de nouvelles injections de néosalvarsan, bien qu'on ait attendu pour les recommencer que tout phénomène morbide ait disparu.

Pour nous, les arsénobenzolides sont des accidents cutanés toxiques dus à la grande quantité d'arsenic contenu dans la préparation, et elles doivent être considérées comme des éruptions arsenicales.

Tout d'abord nous ferons remarquer que nous retrouvons, dans l'étude des arsénobenzolides, les mêmes éruptions (et souvent les mêmes phénomènes généraux) que celles produites secondairement par l'arsenic sous toutes ses formes. D'après Rash, Lewin, Kobert, Jadassohn, les manifestations cutanées consécutives à l'administration de l'arsenic sont entre autres : prurit ; érythèmes urticariens, papuleux, lichenoïdes, lenticulaires ; éruptions squameuses ; érythèmes bulleux généralisés ; pemphigus foliacés ; herpès des lèvres, génital ; zona ; mélanodermies, etc., et aussi les angines, stomatites, conjonctivites, catarrhes rebelles du pharynx et des bronches. Nous trouvons ces mêmes dermatoses arsenicales décrites dans la thèse de G. Brouardel. Pour accentuer encore cette analogie, citons l'observation intéressante de Fisichella qui a vu apparaître, chez un malade ayant reçu deux injec-

tions de salvarsan, un érythème marginé circiné après de fortes démangeaisons, et qui a récidivé consécutivement à l'absorption de liqueur de Fowler. Sicard et Roger attribuent aussi les troubles cutanés consécutifs à l'arsénobenzothérapie intensive à une intoxication arsenicale pure. Ils ont soumis des paralytiques généraux à un traitement intensif, soit par doses massives hebdomadaires, soit par doses quotidiennes légères. Avec la première méthode, où 1 gr. 80 étaient injectés tous les cinq jours, les accidents cutanés (prurit, érythème généralisé, puis troubles trophiques, kératodermie, etc.) ont apparu entre 8 et 10 grammes. Avec la seconde méthode (injections quotidiennes de 0 gr. 15 à 0,30) ce n'est qu'après 11 ou 12 et même 15 à 17 grammes que les troubles cutanés se sont produits. Tout se passe comme dans l'intoxication arsenicale ordinaire : lorsque les doses sont massives, le rein et le foie supportent mal le poison, et les phénomènes cutanés sont plus tardifs que les symptômes généraux ; lorsque l'intoxication est due à de petites doses quotidiennes, les parenchymes rénal et hépatique se défendent bien, et on ne note pas d'insuffisance appréciable, et l'ectoderme réagit vers le douzième gramme seulement.

Les accidents cutanés peuvent aussi apparaître après l'absorption de doses non toxiques du médicament ; l'explication de ces cas est assez difficile. Il est possible que certains sujets aient une idiosyncrasie vis-à-vis des préparations arsenicales en général, si fréquemment observée même avec la simple liqueur de Fowler. Darier a relaté deux cas de mort par le néosalvarsan.

chez des malades soigneusement examinés avant le traitement, qui n'avaient aucun des signes avertisseurs décrits par Milian et dont rien ne pouvait faire prévoir l'issue fatale. Il semble bien s'agir, en pareils cas, d'une véritable idiosyncrasie.

Pour Dańysz, les produits du groupe de l'arsénobenzène agissent sur l'organisme, surtout par les combinaisons insolubles qu'ils forment avec les gaz et les sels solubles contenus dans le plasma, et en particulier avec les sels de chaux. Une première injection immunise l'organisme dans la grande majorité des cas, contre la réaction précipitante des injections suivantes, ce qui indique que la première injection provoque dans l'organisme une formation continue des produits solubilisables. Dans certains cas, très rares, il y a au contraire inhibition de la formation de sécrétion des produits solubilisants et l'organisme devient plus sensible à la deuxième injection qu'il ne l'était à la première.

Un certain nombre d'auteurs (Hoffmann et Jaffé, Iwaschenzow) attribuent une grande valeur à ce fait que les phénomènes d'intoxication ne se produisent jamais, ou très rarement, après la première injection, mais ne s'observent qu'aux injections suivantes : ils croient à de l'anaphylaxie. En réalité il n'y a aucune règle fixe dans la date d'apparition des accidents cutanés ou autres, qui surviennent indifféremment à la première injection ou aux suivantes.

Et Bruck et Hoffmann, en faisant des expériences pour produire une anaphylaxie par du sérum de malades atteints d'exanthème n'ont eu que des résultats négatifs.

Il se peut aussi que le salvarsan, facilement éliminable et relativement peu toxique, se transforme en un dérivé arsenical beaucoup plus toxique et s'éliminant avec lenteur. A l'appui de cette dernière hypothèse, nous citerons ce que l'on observe avec de simples solutions d'arrhénal exposées à la contamination par des moisissures et levures si répandues dans l'air. Le methylarsinate, si bien toléré par l'organisme, se transforme, dans ces conditions, en dérivés du cacodyle ou de l'hydrogène arsénié reconnaissable à son odeur alliagée et représentant l'arsenic sous sa forme la plus toxique (G. Meillière). Pourquoi le salvarsan ne subirait-il pas, dans certains cas, une modification analogue, par exemple quand un mauvais fonctionnement des reins ne lui laisse, comme voie d'élimination, que l'intestin encombré de bactéries aux fonctions multiples?

Les arsénobenzolides sont le résultat d'une véritable intoxication arsenicale dont l'action se fait sentir sur la peau, par suite d'une sensibilité spéciale de cet organe.

L'élimination de l'arsenic se fait, dans le cas de l'arsénobenzol comme dans le cas des autres médicaments arsenicaux, par l'appareil cutané. La cause des lésions peut être le contact direct de l'arsenic avec la peau : on le retrouve constamment, en effet, dans la sueur, les squames, les poils et les ongles (G. Brouardel).

CHAPITRE III

ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

Les arsénobenzolides sont, en général, des affections cutanées bénignes dont la guérison est relativement très rapide.

La période d'incubation entre l'injection et le début de l'éruption est très variable : de quelques heures à quinze jours. Dans la majorité des cas (Brauer), elle est de sept à neuf jours.

La durée de l'évolution de l'éruption et des phénomènes généraux qui peuvent l'accompagner ne dépasse pas quelques jours dans les cas légers, et ce sont les plus nombreux ; quelques semaines dans les cas graves qui sont l'exception.

On est même frappé de cette rapidité d'évolution et de guérison dans les cas de pemphigus foliacés et d'érythrodermies dont l'évolution est, en général, longue et le pronostic sombre.

Nous n'avons trouvé que deux observations d'arsénobenzolides à terminaison fatale : l'une de Brauer, accompagnée de lésions organiques très graves : l'autre de la clinique de l'Antiquaille, pemphigus foliacé compliqué de gangrène des orteils.

Tous les autres cas, même avec des lésions importantes du foie et des reins, se sont terminés par la guérison.

Les éléments de pronostic sont incertains et peu nombreux.

Pour Milian, la durée de l'évolution est proportionnelle à l'intensité des phénomènes généraux qui accompagnent l'éruption. La gravité de l'éruption dépend aussi des doses employées : rarement 0 gr. 10 de salvarsan ou 0.15 de néosalvarsan donnent des érythèmes intenses et il faut arriver à 0,30 ou 0,40 de néosalvarsan pour observer des érythèmes scarlatini-formes ou rubéoliformes.

Si ces données n'ont point une valeur absolue, elles répondent néanmoins à un grand nombre de cas, et, dans les observations de Sicard et Roger, l'intensité des phénomènes cutanés était fonction de la quantité de médicament administrée.

On peut aussi dire, avec Brauer, que plus les arsénobenzolides apparaissent tardivement, plus elles sont sérieuses. Ce qui est souvent dû à ce qu'aucun signe d'alarme n'ayant donné l'éveil, la médication a été continuée plus longtemps.

En somme, dans la grande majorité des cas, évolution rapide et pronostic bénin.

CHAPITRE IV

PROPHYLAXIE ET TRAITEMENT

Les arsénobenzolides sont-elles évitables ? Et quel doit être leur traitement ? Ce sont les deux points qu'il nous reste à examiner.

Il est impossible de répondre à la première question d'une façon formelle. Il est bien certain que, dans quelques cas, on les voit apparaître, malgré toutes les précautions prises ; mais dans d'autres cas il semble bien que si l'on avait agi avec prudence, ces accidents cutanés n'auraient eu que peu d'importance.

Voyons donc les précautions à prendre pour prévenir, dans la mesure du possible, les arsénobenzolides.

Comme nous l'avons vu, le choix du médicament ne paraît pas jouer un rôle important, non plus que la question de la distillation de l'eau ; cependant la prudence commande de ne se servir que d'eau distillée et stérilisée.

Dans l'étiologie des arsénobenzolides, nous avons conclu que les facteurs principaux étaient les doses de médicaments employées et l'intervalle entre les injec-

tions. Il est prudent de ne pas dépasser les doses de 0 gr. 90 de novarsénobenzol par injection, ou de 0 gr. 60 de salvarsan; il est prudent également de laisser, entre deux injections, un intervalle d'une semaine et de ne pas renouveler une injection suivie d'éruptions sans avoir auparavant, par une dose faible, tâté la susceptibilité du malade. Nous sommes également d'avis de diminuer les doses, et d'espacer les injections à la plus légère réaction cutanée observée, et même de les supprimer dans le cas de réaction importante. Ne pas manquer de fouiller soigneusement les antécédents du malade au point de vue des dermatoses antérieures et de la susceptibilité de sa peau. Faire un examen somatique complet, surtout hépatique et rénal pour bien se rendre compte si le malade est capable de bien éliminer le médicament.

Nous avons trouvé dans la littérature deux procédés pour tâter le degré de susceptibilité du malade à l'arsénobenzol, mais nous n'avons pas eu par nous-mêmes l'occasion de nous rendre compte de leur valeur.

Le premier procédé est appelé, par Sicard et Roger, le *Signe de la réaction cutanée à la teinture d'iode*. Il consiste à badigeonner à la teinture d'iode à 1/10 l'avant-bras du malade à étudier; s'il y a menace d'intoxication arsénobenzolique sérieuse, on observe, dès le lendemain de l'application de la teinture d'iode, une dermite vésicante intense, et ne disparaissant que lentement. Sicard et Roger l'ont vue se manifester après injection totale de 10 à 12 grammes de novarsénobenzol, et persister encore après la suppression du

traitement, restant témoin de la sensibilité cutanée créée par le toxique arsenical. Pour ces auteurs, cette réaction n'est vraisemblablement pas due à une irritation banale, car ils n'ont pu l'obtenir par irritation mécanique ni par l'emploi d'autres substances rubéifiantes (sinapismes, xylol, alcool). Ce serait peut-être une dermite due à une combinaison entre l'iode et l'arsenic.

L'autre procédé est employé par Wechselmann et Arning : c'est une *cuti-réaction à une solution très légère de salvarsan*. Les malades chez qui cette cuti-réaction avait été positive, soumis au traitement novarsénobenzolique, ont vu se développer des érythèmes caractéristiques. Mais Brauer ayant expérimenté ce procédé, n'a pas noté de différence de cuti-réaction entre les malades qui ont eu des arsénobenzolides et les autres.

Dans les arsénobenzolides graves, on ne devra pas se contenter de supprimer le médicament, mais faire un traitement général de l'intoxication — purgations, lavages intestinaux, boissons abondantes, antiseptiques intestinaux. — Brauer recommande les injections de sérum physiologique, précédées au besoin d'une saignée. Le traitement local sera un traitement calmant — poudres, liniments, crèmes, pommades — selon les formes de l'éruption.

CONCLUSIONS

I. — Il existe des accidents cutanés consécutifs à l'emploi de l'arsénobenzol ou *arsénobenzolides*.

Ils se présentent sous forme de dermatoses sèches ou de dermatoses humides. Les plus fréquentes parmi les premières sont des *érythèmes urticariens* et *scarlatiniformes*; et parmi les secondes, des *herpès* et des *zonas*. Mais il existe aussi des formes plus sévères et plus rares, *érythrodermies* et *pemphigus foliacés*.

II. — La pathogénie de ces accidents est encore obscure. Nous pensons qu'il s'agit presque toujours d'*intoxication par l'arsenic*, les *arsénobenzolides* se superposant exactement aux dermatoses arsenicales.

III. — Le pronostic, même des cas les plus sérieux, comme les *érythrodermies* et les *pemphigus foliacés*, est presque toujours bénin.

IV. — Le traitement doit être prophylactique et symptomatique. Il se résume dans l'emploi prudent du médicament, et sa suppression chez les malades qui présentent une réaction cutanée.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

Vu :

NICOLAS.

LE DOYEN,

L. HUGOUNENQ.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 24 juin 1920.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

P. JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- BARENDT (F.-H.), The skin lesions due to the presence of arsenic in beer (*British Journal of Dermat.*, avril 1901, p. 148).
- BARTET, Urticaire consécutive à des injections de novarsénobenzol (*Ann. de Dermatologie*, 1919).
- BETTMANN, Herpes Zoster nach Salvarsan-Injektion (*Deutsch. med. Woch.*, 5 jan. 1911, p. 13).
- BRAUER (A.), Zur Kenntnis der Salvarsandermatosen (*Dermat. Zeitsch.*, 1912, p. 800).
- BROUARDEL (G.), *Etude sur l'arsenicisme* (thèse de Paris, 1897).
- BULLIARD, Gingivo-stomatite ulcéreuse nécrosante et dermatite exfoliante généralisée après injection de 0 gr. 75 de néosalvarsan (*Bull. de la Soc. méd. de Paris*, 1913).
- Erythème scarlatiniforme récidivant, consécutif à des injections de néosalvarsan (*Ann. de Dermat. et de Syphil.*, 1913, p. 469).
- DANYSZ, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1917.
- DIDRY, Dermite exfoliante généralisée consécutive à des injections de 606 (*Ann. des Malad. vénér.*, 1916).
- FRAENKEL, *Journal des Praticiens*, mai 1919.
- GOUBEAU, Eruption scarlatiniforme à la suite d'une quatrième injection de 0 gr. 85 de néosalvarsan (*Soc. française de Dermat.*, 5 décembre 1912).
- GREENBERG, *Un cas de pemphigus foliacé consécutif à l'emploi de l'arsénobenzol* (thèse de Lyon, 1916).
- GRÖN (K.), Melanodermie nach Salvarsanspätdermatitis (*Münch. med. Woch.*, 1912, p. 986).
- HUDELO, MONTAUD, BODINEAU, Eruptions néosalvarsaniques (*Bull. de la Soc. de Derm.*, 1912).

- MILIAN, Arsénobenzol. Erythèmes et rubéole (*Paris médical*, août 1917).
- NICOLAS et MOUTOT, Trois ans d'arsénothérapie antisyphilitique (*Ann. de Derm.*, 1914).
- NONELL (J.), Poussées multiples d'herpès consécutives à une injection intraveineuse de salvarsan (*Soc. espagnole de Dermat. et Syphil.*, juin-juillet 1911; *Actas Dermosifiliograficas*, III, n° 5, p. 469).
- OBERMILLER, Etude critique sur les effets toxiques du salvarsan et du néosalvarsan (*Clin. dermat. de Strasbourg*, 1913), traduit de l'allemand par le Dr G. Huguel (*Ann. des Malad. vén.*, 1913, p. 434).
- PORTNER, Erythème scarlatiniforme à la suite d'une injection de salvarsan de 0 gr. 40 (*Dermat. Woch.*, 24 août 1912, n° 34, p. 1064).
- RAVAUT (Paul), Sur un type spécial d'accidents nerveux et cutanés survenant brusquement de trois à cinq jours après une seconde injection de 606. Leur rapport avec l'anaphylaxie (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, p. 365).
- SAINZ DE AJA (A.), Zona consecutivo al Salvarsan (*Soc. espagnole de Dermat. et Syphil.*, juin-juillet 1911; *Actas dermo-sifiliograficas*, III, n° 5, p. 467).
- SICARD (J.-A.) et ROGER (H.), Intoxication arsenicale chronique après arsénobenzothérapie veineuse intensive (*Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1918).
- THIBIERGE (G.), Deux cas d'accidents graves avec éruptions cutanées survenues à la suite d'une deuxième injection d'une faible dose de salvarsan (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 30 novembre 1911, p. 47).
- THOMAS et MOORHEAD, Graves éruptions dues au néosalvarsan (*Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 1914).
- VOGEL (W.), Ein Fall von starken Juckreiz an Handtellern und Fußsohlen im Anschluß an eine Salvarsan-Injection (*Deut. med. Woch.*, 1912, n° 16, p. 762).

